

## Vorrichtung zur transdermalen Verabreichung von Wirkstoffen

Die vorliegende Erfindung betrifft Vorrichtungen, welche die transdermale Verabreichung von Wirkstoffen ermöglichen. Sie betrifft ferner die Verwendung solcher Vorrichtungen zur transdermalen Verabreichung von Wirk- oder Hilfsstoffen an Mensch oder Tier.

Transdermale therapeutische Systeme haben inzwischen als Darreichungsform zur Behandlung zahlreicher Erkrankungen eine weite Verbreitung gefunden. Insbesondere die Wirkstoffe Nicotin, Nitroglycerin, Scopolamin und Estradiol, aber auch viele neuere Wirkstoffe, können mittels dieser Technologie in kontrollierter und zeitlich protrahierter Form zur Wirkung gebracht werden. Besonders vorteilhaft ist dabei, dass der physiologische First-Pass-Effekt, der bei oraler Gabe stets auftritt, mit dieser Darreichungsform bei vielen Wirkstoffen weitgehend unterdrückt werden kann. Dadurch kann letztendlich ein höherer Anteil des Wirkstoffs zum Einsatzort gelangen.

Transdermale therapeutische Systeme (TTS) sind üblicherweise so aufgebaut, dass sie ein haftklebendes Wirkstoffreservoir aufweisen oder jedenfalls mindestens eine haftklebende Schicht zur Befestigung des Systems auf der Haut vorhanden ist. Die klebende Verbindung des Systems mit der Haut kommt aufgrund der selbstklebenden Eigenschaften der verwendeten Polymere oder durch geeignete Mischungen von Polymeren und Hilfsstoffen zustande.

Die haftklebende Befestigung auf der Haut, welche ausschließlich auf dem Phänomen der Oberflächenspannung beruht, ist jedoch nicht immer verlässlich. Aus diesem Grund werden des öfteren Probleme hinsichtlich der Verankerung von TTS auf der Haut beobachtet. Die unzureichende Veranke-

rung wirkt sich vor allem auf die maximale Applikationsdauer aus; im allgemeinen ist die Verwendbarkeit solcher Systeme auf der Haut auf maximal ca. 7 Tage begrenzt.

5 Die Wirkstoffabgabe erfolgt bei TTS im allgemeinen durch Diffusion des Wirkstoffs durch die polymerhaltigen und weichplastischen Schichten des TTS, wobei der Wirkstoff über die Hautkontaktseite des TTS zur Hautoberfläche gelangt. Anschließend diffundieren die Wirkstoffmoleküle zu-  
10 nächst durch die äußerste Hautschicht (stratum corneum) und gelangen dann in die tieferen Bereiche der Epidermis, wo sie in den Blutkreislauf überführt werden.

Der soeben beschriebene diffusive Wirkstofftransport erfolgt jedoch nur bei einer sehr kleinen Anzahl von Wirkstoffen mit einer für therapeutische Zwecke ausreichenden Geschwindigkeit. Der Grund hierfür liegt vor allem in der natürlichen Barriere-Wirkung des Stratum corneum. Durch diese Barriere-Wirkung wird insbesondere die transdermale  
20 Verabreichung hochmolekularer Wirkstoffe (z. B. Peptide, Proteine, Oligo- und Polynucleotide) oder stark polarer Wirkstoffe erheblich erschwert oder unmöglich gemacht.

Es hat deshalb nicht an Versuchen gefehlt, die Barriere-Eigenschaft des Stratum corneum mittels geeigneter Methoden zu durchbrechen. Dies kann beispielsweise durch Anwendung von chemischen Permeationsverstärkern (z. B. Ethanol oder andere Alkohole), elektrischen Spannungsdifferenzen (z. B. Iontophorese) oder auch durch mechanische Veränderung des  
30 Stratum corneum bewirkt werden. Nach US 6 334 856 kann hierfür eine Vorrichtung mit einer Vielzahl von Mikro-Hohlnadeln, die in einem Feld angeordnet sind, verwendet werden. Diese Nadeln sind zwar sehr konturscharf, dringen aber nur einige hundert Mikrometer tief in die Haut ein.  
35 Auf diese Weise wird zwar die Verabreichung wirkstoffhaltiger Flüssigkeiten unter Umgehung der Barriere-Eigenschaft

des Stratum corneum ermöglicht, jedoch ist es in vielen Fällen nicht möglich, die Wirkstoffe in flüssiger Form bereitzustellen. Ursache hierfür kann z. B. die mangelnde Löslichkeit des Wirkstoffs oder die mangelnde Stabilität der Wirkstofflösung sein. Außerdem kommt wegen des geringen Flüssigkeitsvolumens, das über diese Mikronadeln appliziert werden kann, nur eine sehr geringe Wirkstoffmenge (im Bereich von wenigen Mikrogramm) zur Anwendung.

10 Eine sehr ähnliche Vorrichtung wie in US 6 334 856 wird in US 6 083 196 beschrieben. Diese umfaßt eine Trägerfolie, auf der eine Vielzahl von Mikro-Protrusionen angeordnet sind, die zum Eindringen in die Haut geeignet sind. Die Vorrichtung wird mittels eines zusätzlich vorhandenen Befestigungsmittels (z. B. in Gestalt eines Überpflasters) auf der Haut fixiert, da die Vorrichtung als solche nicht auf der Haut haften bleibt.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es deshalb, eine Vorrichtung zur transdermalen Verabreichung von Wirkstoffen bereitzustellen, die insbesondere für die Verabreichung höhermolekularer oder stark polarer Wirkstoffe geeignet ist, und bei welcher die beschriebenen Nachteile des Standes der Technik vermieden oder vermindert werden. Insbesondere soll dadurch die transdermale Verabreichung von Wirkstoffen ermöglicht werden, die nicht in flüssiger Form vorliegen, und die Haftung der Vorrichtung auf der Haut soll auch ohne zusätzliche selbstklebende Mittel ermöglicht werden.

30 Diese Aufgabe wird überraschenderweise gelöst durch eine Vorrichtung nach Anspruch 1, welche gemäß Oberbegriff die allgemeinen Merkmale eines transdermalen therapeutischen Systems aufweist, und bei der die hautseitige Kontaktfläche eine Vielzahl von stift- oder nadelförmigen Mikroprotrusionen aufweist, die zum Eindringen in die Haut geeignet sind. Diese Mikroprotrusionen sind mit Strukturen ausgestattet,

welche das Herausziehen der Protrusionen aus der Haut erschweren.

Die Mikroprotrusionen der erfindungsgemäßen Vorrichtung zeichnen sich somit dadurch aus, dass zum Einstechen der Mikroprotrusionen in die Haut eine geringere Kraft erforderlich ist als zum nachfolgenden Herausziehen aus der Haut.

Durch die in die Haut eindringenden Mikroprotrusionen wird die Barriere des Stratum corneum durchbrochen und die im Reservoir enthaltenen Wirkstoffe können unter Umgehung dieser Barriere in die tieferen Bereiche der Epidermis gelangen, nachdem sie aus dem Reservoir zur Hautkontaktseite der Vorrichtung diffundiert sind. Die erfindungsgemäßen Systeme ermöglichen die Applikation von Wirkstoffen in tiefer gelegene Hautschichten, d. h. unterhalb der Barriere-Schicht des Stratum corneum.

Durch die genannten Strukturen, welche das Herausziehen der Protrusionen aus der Haut erschweren, wird eine Verankerung der Vorrichtung an der Applikationsstelle auf der Haut ermöglicht, wobei für diese Verankerung keine zusätzlichen Mittel benötigt werden. Es handelt sich um eine Fixierung, die zwar einer Verklebung ähnlich ist, die jedoch auf einer mechanischen Verankerung beruht.

Die Mikroprotrusionen sind am distalen (d. h. hautseitigen) Ende vorzugsweise zugespitzt, um das Eindringen in die Haut zu erleichtern. Bevorzugt sind sie nadelförmig gestaltet und verjüngen sich zum distalen Ende hin. Bei entsprechend geringem Querschnitt oder Durchmesser der Mikroprotrusionen ist ein Eindringen in die Haut auch möglich, wenn diese nicht zugespitzt oder verjüngt sind. Die Mikroprotrusionen können einen im wesentlichen runden, elliptischen, dreivier- oder vieleckigen, oder einen unregelmäßigen Querschnitt aufweisen. Ein sehr schmaler Querschnitt, wobei die

Mikroprotrusionen annähernd die Form eines Sägemessers oder einer gezackten Klinge haben, sollte vermieden werden, weil dadurch keine ausreichende Verankerung in der Haut erreicht werden kann.

5 Die Dicke der Protrusionen liegt vorzugsweise im Bereich von 5 bis 100  $\mu\text{m}$ , insbesondere im Bereich von 10 bis 50  $\mu\text{m}$ . Bei nadelförmigen Protrusionen beträgt die Dicke an der Spitze vorzugsweise 1 bis 10  $\mu\text{m}$  und an dem gegenüberliegenden Ende vorzugsweise 5 bis 100  $\mu\text{m}$ .

10 Die geeignete Länge der Mikroprotrusionen hängt ab von der Gesamt-Dicke der Vorrichtung, insbesondere des Wirkstoffreservoirs, und von der erwünschten Eindringtiefe. Vorzugsweise haben die Mikroprotrusionen eine Länge im Bereich von  
15 50 bis 500  $\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt im Bereich von 100 bis 300  $\mu\text{m}$ . Dabei wird ferner bevorzugt, dass sie um weniger als 300  $\mu\text{m}$ , insbesondere um weniger als 200  $\mu\text{m}$ , aus der hautseitigen Oberfläche der Vorrichtung (z. B. der Polymermatrixschicht) herausragen.

20 Die genannten Strukturen, welche das Herausziehen aus der Haut erschweren und der Verankerung dienen, sind an dem äußeren Umfang der Protrusionen angeordnet. Die Verankerungsstrukturen können auch in Vielzahl (2 oder mehr) an jeweils  
25 einer Protrusion vorhanden und können über deren gesamte Länge verteilt sein. Zumindest aber ist derjenige Bereich der Protrusionen, der aus der Oberfläche der Hautkontaktseite der Vorrichtung herausragt, mit derartigen Strukturen versehen.

30 Die Verankerungsstrukturen können dadurch verwirklicht werden, dass die Längskontur der Mikroprotrusionen mit Hinterschneidungen versehen wird. Besonders bevorzugt wird eine Ausgestaltung dieser Strukturen in Form von Widerhaken,  
35 welche einem Herausziehen der Protrusionen aus der Haut

entgegenwirken. Eine Mikroprotrusion kann jeweils einen oder vorzugsweise mehrere derartiger Widerhaken aufweisen.

5 Eine weitere Ausführungsform der Erfindung sieht vor, dass die Mikroprotrusionen, oder zumindest eine Teilmenge davon, schraubenförmig gestaltet und drehbar angeordnet sind. Dadurch kann durch Anwendung einer rotierenden Bewegung das Eindringen in die Haut erleichtert und eine Verankerung in der Haut bewirkt werden. Der Drehantrieb kann beispielsweise durch mikromechanische Mittel, insbesondere durch mikro-  
10 mechanische Aktoren, bereitgestellt werden. Im allgemeinen haben sämtliche Mikroprotrusionen eine Vorrichtung im wesentlichen die gleiche Form; die Erfindung umfaßt aber auch solche Ausführungsformen der Vorrichtung, bei denen zwei oder mehrere Gruppen unterschiedlich gestalteteter Mikroprotrusionen vorhanden sind.  
15

Die Anzahl der Mikroprotrusionen beträgt vorzugsweise 1 bis  $10^3$  pro  $\text{mm}^2$ , besonders bevorzugt 10 bis 100 pro  $\text{mm}^2$ .  
20 Die Mikroprotrusionen sind mit der Rückschicht fest verbunden, oder/und sie sind in dem wirkstoffhaltigen Reservoir der Vorrichtung, das vorzugsweise als Polymer-Matrix gestaltet ist, eingebettet und befestigt. Alternativ können die Mikroprotrusionen auch auf oder in einer wirkstoff-  
25 durchlässigen Folie oder Membran angeordnet sein, die auf die hautseitige Oberfläche des Wirkstoffreservoirs aufgeschichtet wird, so dass die vorzugsweise spitzen Enden der Mikroprotrusionen nach außen, d. h. zur Haut hin, gerichtet sind. Die genannte Membran oder Folie kann auch haftklebende Eigenschaften haben.  
30

Insbesondere wenn die Mikroprotrusionen an einer halbstarren Stützfolie als Rückschicht verankert sind, ergibt sich der weitere Vorteil, dass die nach dem Widerhaken-Prinzip geformten Mikroprotrusionen bei spontanen Hautbewegungen  
35 dazu veranlasst werden, noch tiefer in die Haut einzudringen.

gen, da die Relativbewegungen der Haut über die Rückschicht oder Stützfolie auf die Mikroprotrusionen übertragen werden.

- 5 Gemäß einer weiteren Ausführungsform können die mit widerhaken-ähnlichen Strukturen ausgestatteten Mikroprotrusionen auch einen inneren Hohlraum oder Kanal aufweisen, in Form einer Hohnadel mit einer Öffnung am distalen, hautseitigen Ende. Der Hohlraum oder Kanal steht mit einem flüssigkeits-  
10 gefüllten Reservoir in Verbindung, in welches die Hohnadeln eintauchen oder eingebettet sind.

Alternativ können die Mikroprotrusionen auch aus einem diffusiblen Material hergestellt sein, welches die Diffusion  
15 von Wirkstoffen aus dem Reservoir (d. h. der Wirkstoff-Matrix) durch die Mikroprotrusionen in die Haut ermöglicht, so dass auch in diesem Fall - wie auch bei den Hohnadeln - eine direkte Abgabe von Wirkstoffen in die Haut möglich ist.

20

Die Mikroprotrusionen können aus dem Fachmann bekannten, biokompatiblen und hautverträglichen Materialien, insbesondere Kunststoffen und Metallen, hergestellt werden.

Als Kunststoff-Materialien kommen beispielsweise in Betracht, einzeln oder in Kombination: Acrylonitril-Styrol-Copolymere, Polymethylmethacrylate, PVC, Polytetrafluor-  
25 ethylen, Polyamide, Polyurethan, Polystyrol.

Als metallische Materialien kommen beispielsweise in Betracht: Edelstahl, Titan und Titan-Legierungen; Aluminium  
30 und -legierungen; Legierungen aus Kobalt, Chrom und Molybdän.

Die Mikroprotrusionen können auf dem Fachmann bekannte Weise durch Spritzguss, Formpressen, Thermoformung, Tiefziehen, Extrusion, Ätztechniken etc. erzeugt werden.

35

Die Erfindung schließt aber auch solche Ausführungsformen mit ein, bei denen die Wirkstoffabgabe nicht direkt über die Mikroprotrusionen erfolgt, sondern über die hautseitige Oberfläche des Wirkstoffreservoirs. In diesem Fall be-  
5 schränkt sich die Funktion der Mikroprotrusionen auf das Durchbrechen der Hautbarriere und das Verankern der Vorrichtung in der Haut.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform ist vorgesehen, dass  
10 die Vorrichtung auf der Hautseite eine klebende Polymermatrix aufweist, die vorzugsweise flächengleich mit der Ebene der Mikroprotrusionen angeordnet ist. Durch diese Maßnahme wird eine noch stärkere Befestigung der Vorrichtung auf der Haut ermöglicht. Die Mikroprotrusionen ragen dabei vorzugs-  
15 weise durchschnittlich um weniger als 300 µm, insbesondere um weniger als 200 µm, aus der Ebene der Polymermatrixschicht heraus. Die klebende Polymermatrix kann zugleich das Wirkstoffreservoir bilden und einen oder mehrere Wirkstoffe, wahlweise in Kombination mit einem oder mehreren  
20 Hilfsstoffen, enthalten. Alternativ kann die klebende Polymermatrix wirkstofffrei sein, wobei der/die Wirkstoffe in einer oder mehreren zusätzlichen Schichten enthalten ist/sind.

25 Als Grundmaterial für die Herstellung der genannten Polymer-Matrix, des wirkstoffhaltigen Reservoirs oder einer haftklebenden Schicht eignen sich insbesondere folgende Polymere, einzeln oder in Kombination: Poly(meth)acrylate, Polyisobutylene, Polyterpene, Ethylenvinylacetat-Copoly-  
30 mere, Synthesekautschuke, Styrol-Isopren-Styrol-Blockcopolymere, Styrol-Butadien-Styrol-Blockcopolymere, Heißschmelzkleber, Mischungen aus Kautschuken und Harzen, Silikonhaftkleber, Polyvinylacetat, Polyvinylpyrrolidone, Polyvinylalkohole, Polyethylenglykole, Cellulosederivate (wie  
35 z. B. Hydroxypropylmethylcellulose). Haftklebende Formulie-



rungen auf Basis der genannten Polymere sind dem Fachmann grundsätzlich bekannt.

Die Polymermatrix bzw. das Wirkstoffreservoir können ferner einen oder mehrere bekannte Hilfsstoffe enthalten, insbesondere aus der Gruppe der Weichmacher, Emulgatoren, Permeations-Enhancer, Klebrigmacher, Lösungsvermittler, Stabilisatoren, Füllstoffe und Trägerstoffe.

Die Polymermatrix weist vorzugsweise einen Polymer-Anteil von 10 bis 90 Gew.-%, insbesondere 30 bis 70 Gew.-% auf; der Anteil der Hilfsstoffe liegt bevorzugt zwischen 0,1 und 30 Gew.-%, insbesondere zwischen 1 und 10 Gew.-%. Der Wirkstoff-Gehalt liegt vorzugsweise im Bereich von 0,1 bis 20 Gew.-%, insbesondere von 0,5 bis 10 Gew.-%. Der Gewichtsanteil der Mikroprotrusionen wird bei der Berechnung nicht berücksichtigt.

Als Rückschicht oder Stützfolie eignen sich vor allem Polyester-Folien, welche sich durch besondere Festigkeit auszeichnen, wie z. B. Polyethylenterephthalat und Polybutylenterephthalat, darüber hinaus aber auch andere hautverträgliche Kunststoffmaterialien, wie z. B. Polyvinylchlorid, Ethylenvinylacetat, Vinylacetat, Polyethylen, Polypropylen und Cellulosederivate und viele andere mehr.

Die hautseitige Oberfläche der erfindungsgemäßen Vorrichtungen ist vorzugsweise mit einer ablösbaren Schutzfolie bedeckt, die vor der Applikation abgezogen wird. Für die ablösbare Schutzfolie können dieselben Materialien verwendet werden wie für die Rückschicht, vorausgesetzt, dass diese Schicht einer geeigneten Oberflächenbehandlung, z. B. Silikonisierung oder Fluorosilikonisierung, unterzogen wird. Es können aber auch andere ablösbare Schutzschichten, wie Polytetrafluorethylen-behandeltes Papier, Cellophan, Polyvinylchlorid, oder ähnliche verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Vorrichtungen eignen sich in vorteilhafter Weise zur transdermalen Verabreichung von pharmazeutischen Wirkstoffen oder Impfstoffen zur therapeutischen oder prophylaktischen Behandlung, auch zum Zwecke der Immunisierung, von Menschen oder Tieren. Sie eignen sich insbesondere zur Verabreichung von höhermolekularen oder stark polaren Wirkstoffen mit wirksamen oralen Dosierungen (Mensch) von weniger als 10 mg/Tag.

Die erfindungsgemäßen Vorrichtungen zeichnen sich einerseits durch eine sichere und langandauernde Haftung auf der Haut aus, andererseits ermöglichen sie die transdermale Verabreichung von solchen Wirkstoffen, die ansonsten für die transdermale Verabreichung nicht geeignet wären.

Vorzugsweise enthalten diese Vorrichtungen deshalb einen oder mehrere Wirkstoffe, der/die aus den Gruppen der Peptide (insbesondere Peptidhormone wie z. B. Insulin, Oxytocin, Vasopressin; Wachstumsfaktoren, Immunmodulatoren, Antibiotica), Proteine (z. B. Enzyme, Interferone, Interleukine, Antikörper), hochaktive gentechnologisch hergestellte Wirkstoffe; Oligonucleotide (z. B. Antisense-Oligonucleotide) und Polynucleotide (z. B. Plasmide) ausgewählt ist/ sind, oder/und sie enthalten einen oder mehrere Aktiv-Impfstoffe, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe, die lebende Bakterien, abgetötete Bakterien, attenuierte oder gentechnisch veränderte Viren, inaktivierte Viren, bakterielle Toxoide, Proteine, Glykoproteine, gentechnisch hergestellte Antigene sowie Oligo- und Polynucleotide umfaßt.

Daneben können die erfindungsgemäßen Vorrichtungen auch zur Verabreichung anderer pharmazeutischer Wirkstoffe verwendet werden. Hierfür kommen insbesondere Wirkstoffe aus folgenden Gruppen in Betracht:

Blutdrucksenkende oder -regulierende Mittel; herzwirksame Mittel (insbesondere beta-Blocker und Anti-Arrhythmica); Analgetica; Steroidhormone; Anaesthetica; Appetitzügler; Anti-Allergica, Antihistaminica; anti-arteriosklerotische Wirkstoffe; anti-arthritische / antirheumatische Wirkstoffe; Antibiotica; Anticholinergica; Anticonvulsiva; Antidepressiva; antidiabetische Mittel; antidiarrhöische Wirkstoffe; Antidiuretica; Anti-Estrogene; Antimykotika / fungizide Wirkstoffe, Wirkstoffe gegen Gicht; Lipidsenker; Hormone; nicht-steroidale Antiphlogistica; Anti-Migräne-Wirkstoffe; Wirkstoffe gegen Übelkeit; antineoplastische Wirkstoffe; Anti-Parkinson-Wirkstoffe; antipsychotische Wirkstoffe; antispastische / krampflösende Wirkstoffe; Antithrombotica; antivirale Wirkstoffe; Anxiolytica; Bronchodilatoren; Calciumkanal-Blocker; Cholinergica; Cholinesterase-Inhibitoren; ZNS-Stimulantien; Dopaminrezeptor-Agonisten; Immunomodulatoren, Immunsupprimierende Wirkstoffe; Ionenaustauscher-Harze; Monoaminoxidase-Inhibitoren; Sedativa / Hypnotica; Thrombolytica; Vasodilatoren; Vitamine.

Die Erfindung wird anhand der schematischen Darstellungen der Fig. 1 bis 3 näher erläutert. Die dort gezeigten Ausführungsformen haben lediglich beispielhaften Charakter.

25

Fig. 1 und 2 zeigen jeweils eine Längsschnitt-Darstellung einer erfindungsgemäßen Vorrichtung (1) zur transdermalen Wirkstoff-Verabreichung, die sich im Zustand der Applikation auf der Haut (7) befindet. (8) bezeichnet die in die Lipidmatrix der Haut eingelagerten Corneocyten.

30

Fig. 1 zeigt eine Vorrichtung (1), die eine Rückschicht oder Stützfolie (2) und eine wirkstoffhaltige Polymermatrix (3) aufweist. In dieser Matrix befindet sich eine Vielzahl von Mikroprotrusionen (4), von denen zwei abgebildet sind.

35

Die Mikroprotrusionen (4) weisen an ihrem distalen Ende ihres im wesentlichen zylindrischen Schaftes eine Spitze (6) auf, mit der sie in die Haut (7) eindringen. Das gegenüberliegende Ende der Mikroprotrusionen (4) ist mit der Rück-  
5 schicht (2) verbunden, so dass die Mikroprotrusionen (4) annähernd senkrecht zur Ebene der Rückschicht (2) angeordnet sind.

Die Mikroprotrusionen weisen widerhakenförmige Verankerungsstrukturen (5) auf. Die Mikroprotrusionen sind im  
10 Querschnitt rund, ebenso wie die Verankerungsstruktur (5).

Fig. 2 zeigt eine Abwandlung der in Fig. 1 gezeigten Vorrichtung, wobei die Verankerungsstrukturen (5) der Mikroprotrusionen (4) schraubenförmig ausgebildet sind. Die  
15 Mikroprotrusionen sind rotierend geführt und werden durch mikromechanische Antriebsmittel (nicht gezeigt) in Rotation versetzt. Im übrigen haben die Bezugszeichen dieselbe Bedeutung wie in Fig. 1.

20 Fig. 3 zeigt (in Schnitt-Darstellung) ein Beispiel eines mikromechanischen Aktors, der in einer erfindungsgemäßen Vorrichtung als Antriebsmittel verwendet werden kann, beispielsweise in einer Vorrichtung nach Fig. 2.

Durch Bewegung einer Mikro-Zahnstange (10) in einer der  
25 Pfeilrichtungen wird der Antrieb des Mikro-Zahnrades (11) bewirkt. Die Achse (12) des Zahnrades kann, wie in Fig. 2 gezeigt, in ihrem distalen (der Haut zugewandten) Bereich mit einer schraubenförmigen Verankerungsstruktur ausgestattet sein.

30 Durch Verwendung einer Vielzahl von Zahnstangen (10) und Zahnrädern (11) kann ein gleichsinniger Antrieb einer Vielzahl von schraubenförmigen Mikroprotrusionen (4, 5) bewirkt werden. Dabei besteht ferner die Möglichkeit, dass durch jeweils eine Zahnstange (10) zwei oder mehrere Zahnräder  
35 (11) gemeinsam angetrieben werden.

### Ansprüche

1. Vorrichtung zur transdermalen Verabreichung von Wirkstoffen, mit einer Rückschicht und einem damit verbundenen wirkstoffhaltigen Reservoir, dadurch gekennzeichnet, dass die hautseitige Kontaktfläche der Vorrichtung eine Vielzahl von Mikroprotrusionen aufweist, die zum Eindringen in die Haut geeignet sind, und die mit Strukturen ausgestattet sind, welche das Herausziehen der Protrusionen aus der Haut erschweren.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass zum Einstechen der Mikroprotrusionen in die Haut eine geringere Kraft erforderlich ist als zum nachfolgenden Herausziehen aus der Haut.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Mikroprotrusionen nadelförmig sind.
4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Vielzahl von Mikroprotrusionen umfaßt, deren Längskontur eine oder mehrere Hinterschneidungen aufweist, wodurch die genannten Strukturen gebildet werden.
5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Vielzahl von Mikroprotrusionen aufweist, bei denen die genannten Strukturen als Widerhaken ausgebildet sind, wobei jede dieser Mikroprotrusionen einen oder mehrere solcher Haken aufweist.
6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Vielzahl von Mikroprotrusionen aufweist, die schraubenförmig gestaltet und drehbar angeordnet sind und dadurch beim Anwenden einer rotierenden

Bewegung das Eindringen in die Haut erleichtern und eine Verankerung in der Haut bewirken.

7. Vorrichtung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet,  
5 dass der Drehantrieb durch mikromechanische Aktoren bewirkt wird.

8. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Mikroprotrusionen, oder  
10 zumindest einige davon, in dem wirkstoffhaltigen Reservoir befestigt sind.

9. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Mikroprotrusionen, oder  
15 zumindest einige der Mikroprotrusionen, mit der Rückschicht verbunden sind.

10. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Mikroprotrusionen, oder  
20 zumindest einige der Mikroprotrusionen, als Hohlnadeln ausgeführt sind.

11. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie auf der Hautseite eine  
25 klebende Polymermatrix aufweist, die vorzugsweise flächengleich mit der Ebene der Mikroprotrusionen angeordnet ist.

12. Vorrichtung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Mikroprotrusionen durchschnittlich um weniger als  
30 300 µm aus der Ebene der Polymermatrixschicht herausragen.

13. Vorrichtung nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, dass die klebende Polymermatrix zugleich das  
Wirkstoffreservoir bildet und einen oder mehrere Wirkstoffe,  
35 fe, wahlweise in Kombination mit einem oder mehreren Hilfsstoffen, enthält.

14. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen oder mehrere Wirkstoffe enthält, der/die aus den Gruppen der Peptide, Proteine, Oligonucleotide und Polynucleotide ausgewählt ist/sind.

15. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen oder mehrere Impfstoffe enthält, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe, die Bakterien, Viren, bakterielle Toxide, Oligo- und Polynucleotide sowie gentechnisch hergestellte Antigene umfaßt.

16. Verwendung einer Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche zur transdermalen Verabreichung von Wirkstoffen oder Impfstoffen an einen menschlichen oder tierischen Organismus.

17. Verwendung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirk- oder Impfstoffe aus der Gruppe ausgewählt sind, die Peptide, Proteine, Oligonucleotide, Polynucleotide, Bakterien, Viren, inaktivierte Viren, bakterielle Toxide, Oligo- und Polynucleotide sowie gentechnisch hergestellte Antigene umfaßt.

FIG. 1

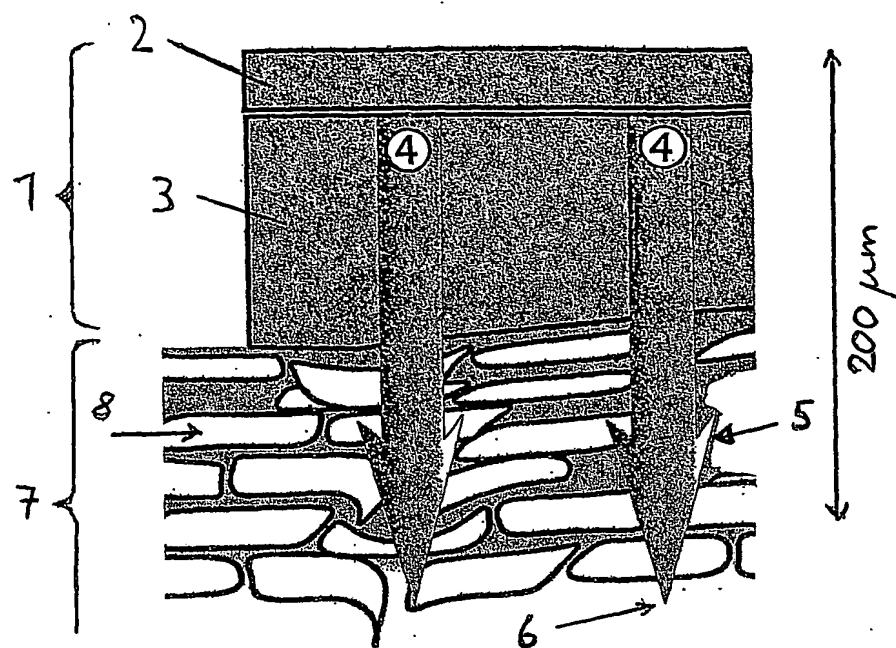


FIG. 2

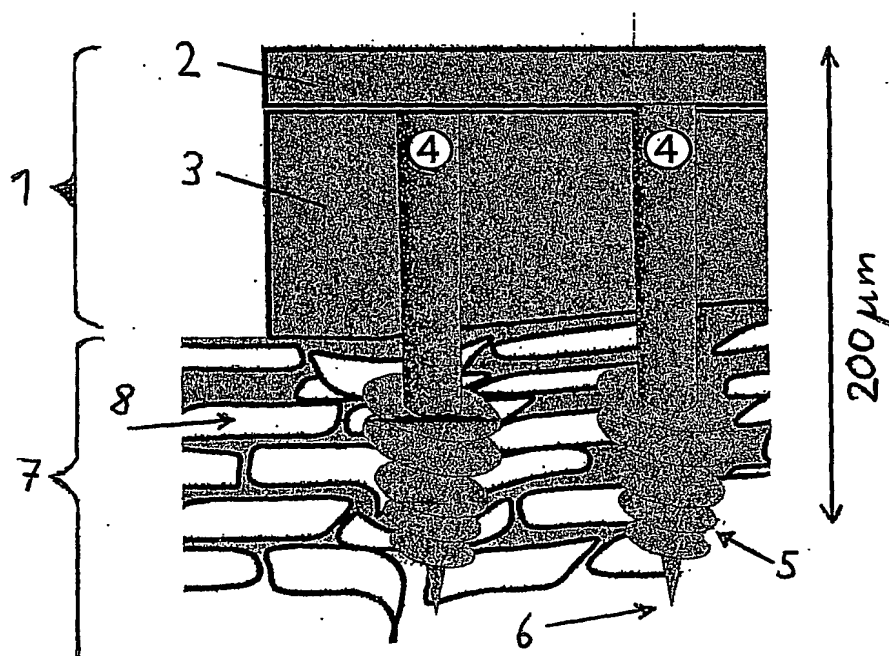
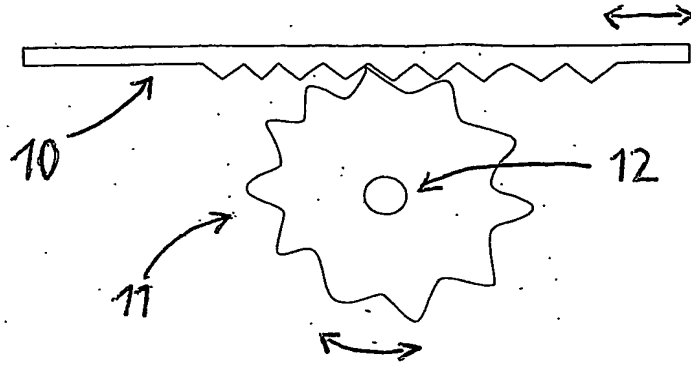




FIG. 3



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
**PCT/EP2004/012458**

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61M37/00 A61N1/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61M A61N A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97/48440 A1 (ALZA CORPORATION) 24 December 1997 (1997-12-24) page 7, line 1 - page 15, line 26; figures 2-21 page 20, line 27 - page 25, line 7; figures 26,27	1-5,8-15
P,X	WO 2004/033021 A1 (BIOVALVE TECHNOLOGIES, INC; GONNELLI, ROBERT, R; MCALLISTER, DEVIN, V) 22 April 2004 (2004-04-22) the whole document	1-5,8-15
A	US 6 334 856 B1 (ALLEN MARK G ET AL) 1 January 2002 (2002-01-01) cited in the application the whole document	1-15
	----- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

**27 January 2005**

Date of mailing of the international search report

**04/02/2005**

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

**Jameson, P**

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/012458

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB 1 315 796 A (VINNITSKY MEDITSINSKY INSTITUT IMENI NI PIROGOVA) 2 May 1973 (1973-05-02) page 1, line 46 - page 1, line 64; figures 1-5	6,7
A	NL 6 614 673 A (R. BRUMMELKAMP) 19 April 1968 (1968-04-19) figures 1-5	6,7

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

**EP2004/012458****Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 16-17.  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**PCT Rule 39,1(iv) – method for treatment of the human or animal body by therapy.**
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/012458

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9748440	A1	24-12-1997	AT 234129 T 15-03-2003
			AT 277670 T 15-10-2004
			AT 277671 T 15-10-2004
			AU 3399197 A 07-01-1998
			AU 3493397 A 07-01-1998
			AU 3572597 A 07-01-1998
			CA 2253471 A1 24-12-1997
			CA 2253549 A1 24-12-1997
			CA 2257217 A1 24-12-1997
			DE 69719761 D1 17-04-2003
			DE 69719761 T2 18-12-2003
			DE 69730971 D1 04-11-2004
			DE 69730973 D1 04-11-2004
			DK 914178 T3 22-04-2003
			EP 0914178 A1 12-05-1999
			EP 0917483 A1 26-05-1999
			EP 0917484 A1 26-05-1999
			ES 2195151 T3 01-12-2003
			JP 2000512529 T 26-09-2000
			JP 2001505444 T 24-04-2001
			JP 2001507947 T 19-06-2001
			KR 2000016696 A 25-03-2000
			KR 2000016697 A 25-03-2000
			KR 2000016698 A 25-03-2000
			WO 9748441 A1 24-12-1997
			WO 9748442 A1 24-12-1997
			US 6537264 B1 25-03-2003
			US 6219574 B1 17-04-2001
			US 6230051 B1 08-05-2001
			US 2002016562 A1 07-02-2002
			ZA 9705326 A 14-01-1998
WO 2004033021	A1	22-04-2004	US 2004106904 A1 03-06-2004
US 6334856	B1	01-01-2002	US 6503231 B1 07-01-2003
			AU 767122 B2 30-10-2003
			AU 4561699 A 30-12-1999
			CA 2330207 A1 16-12-1999
			EP 1086214 A1 28-03-2001
			JP 2002517300 T 18-06-2002
			US 2002138049 A1 26-09-2002
GB 1315796	A	02-05-1973	WO 9964580 A1 16-12-1999
NL 6614673	A	19-04-1968	NONE

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/012458

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61M37/00 A61N1/30

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61M A61N A61B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97/48440 A1 (ALZA CORPORATION) 24. Dezember 1997 (1997-12-24) Seite 7, Zeile 1 - Seite 15, Zeile 26; Abbildungen 2-21 Seite 20, Zeile 27 - Seite 25, Zeile 7; Abbildungen 26,27	1-5,8-15
P,X	WO 2004/033021 A1 (BIOVALVE TECHNOLOGIES, INC; GONNELLI, ROBERT, R; MCALLISTER, DEVIN, V) 22. April 2004 (2004-04-22) das ganze Dokument	1-5,8-15
A	US 6 334 856 B1 (ALLEN MARK G ET AL) 1. Januar 2002 (2002-01-01) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-15
	----- -/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

27. Januar 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

04/02/2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Jameson, P

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/012458

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	GB 1 315 796 A (VINNITSKY MEDITSINSKY INSTITUT IMENI NI PIROGOVA) 2. Mai 1973 (1973-05-02) Seite 1, Zeile 46 - Seite 1, Zeile 64; Abbildungen 1-5 -----	6,7
A	NL 6 614 673 A (R. BRUMMELKAMP) 19. April 1968 (1968-04-19) Abbildungen 1-5 -----	6,7

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/012458

### Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. **16-17**  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
**Regel 39.1(iv) PCT - Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers**
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

### Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.



# INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/012458

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9748440	A1	24-12-1997	AT 234129 T 15-03-2003
			AT 277670 T 15-10-2004
			AT 277671 T 15-10-2004
			AU 3399197 A 07-01-1998
			AU 3493397 A 07-01-1998
			AU 3572597 A 07-01-1998
			CA 2253471 A1 24-12-1997
			CA 2253549 A1 24-12-1997
			CA 2257217 A1 24-12-1997
			DE 69719761 D1 17-04-2003
			DE 69719761 T2 18-12-2003
			DE 69730971 D1 04-11-2004
			DE 69730973 D1 04-11-2004
			DK 914178 T3 22-04-2003
			EP 0914178 A1 12-05-1999
			EP 0917483 A1 26-05-1999
			EP 0917484 A1 26-05-1999
			ES 2195151 T3 01-12-2003
			JP 2000512529 T 26-09-2000
			JP 2001505444 T 24-04-2001
			JP 2001507947 T 19-06-2001
			KR 2000016696 A 25-03-2000
			KR 2000016697 A 25-03-2000
			KR 2000016698 A 25-03-2000
			WO 9748441 A1 24-12-1997
			WO 9748442 A1 24-12-1997
			US 6537264 B1 25-03-2003
			US 6219574 B1 17-04-2001
			US 6230051 B1 08-05-2001
			US 2002016562 A1 07-02-2002
			ZA 9705326 A 14-01-1998
WO 2004033021	A1	22-04-2004	US 2004106904 A1 03-06-2004
US 6334856	B1	01-01-2002	US 6503231 B1 07-01-2003
			AU 767122 B2 30-10-2003
			AU 4561699 A 30-12-1999
			CA 2330207 A1 16-12-1999
			EP 1086214 A1 28-03-2001
			JP 2002517300 T 18-06-2002
			US 2002138049 A1 26-09-2002
			WO 9964580 A1 16-12-1999
GB 1315796	A	02-05-1973	KEINE
NL 6614673	A	19-04-1968	KEINE

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**